

Best Available Copy

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-339263

(43) 公開日 平成5年(1993)12月21日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F 1	技術表示箇所
C 07 D 401/12	2 1 1	8829-4C		
A 61 K 31/435	A E D	9360-4C		
31/47	A B U	9360-4C		
31/55	A B N	9360-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 33 頁)

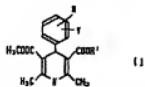
(21) 出願番号	特願平4-147518	(71) 出願人	000250100 湧永製薬株式会社 大阪府大阪市中央区伏見町4丁目2番14号
(22) 出願日	平成4年(1992)6月8日	(72) 発明者	長坂 達夫 東京都八王子市左入町521番地46
特許法第30条第1項適用申請有り 平成4年3月5日 社団法人日本薬学会発行の「日本薬学会第112年会講演 要旨集」に発表		(72) 発明者	小杉 義幸 東京都八王子市畠田町1-1 西八王子八 イツア-404
		(72) 発明者	川原 利雄 東京都清瀬市上清戸2-12-19-403号
		(74) 代理人	弁理士 有賀 三幸 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジヒドロビリジン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

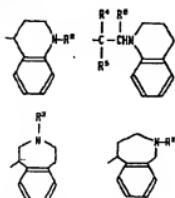
【構成】 式(1)のジヒドロビリジン誘導体。



(式中、X、YはNO₂、ハロゲン原子を示し、R¹は次式等の基を示す。)

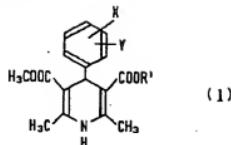
H、低級アルキル基；R⁴はH、フェニル基等を示す)

【効果】 カルシウム拮抗作用、血圧降下作用を有し、
狭心症治療剤、脳循環改善剤、高血圧症治療剤として有用である。

(R¹は低級アルキル基、アシリル基等；R⁴、R⁸は

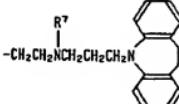
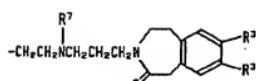
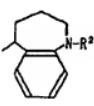
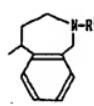
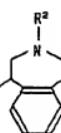
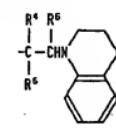
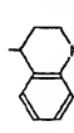
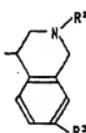
【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一式 (1)



〔式中、X及びYはそれぞれニトロ基又はハロゲン原子を示し、

R'は次の(2)～(9)から選ばれる基を示す。



(ここで、R²は低級アルキル基、低級アルケニル基、アラルキル基、アシリル基、トルエンスルホニル基又はエステル化されたカルボキシル基を示し、R³は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、R⁴は水素原子又は低級アルキル基を示し、R⁵は水素原子、フェニル基、アラルキル基又は低級アルコキシ、低級アルケニルオキシもしくはフェノキシで置換されているてもよい低級アルキル基を示し、R⁶は水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を示し、R⁷は低級アルキル基、アラルキル基又はフェニル基を示す)) 表わされるジヒドロピリジン誘導体。

40 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は持続性のあるカルシウム拮抗作用及び血圧降下作用を有し、狭心症や高血圧症の治療薬として有用なジヒドロピリジン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】 カルシウム拮抗薬は、心筋や血管平滑筋の細胞膜にあるカルシウムチャネルに直接作用し、細胞外カルシウムイオンの細胞内流入を遮断する。その結果、細胞内遊離カルシウムイオンの増加が抑制され、特に血管平滑筋では筋の収縮と不完全弛緩が緩解され、

血管の拡張と降圧がもたらされる。このような作用を有するカルシウム拮抗薬としては、ニフェジピン、ニカルジピンに代表されるジヒドロピリジン誘導体が心疾症治療剤、循環器改善剤、高血圧症治療剤等として広く使用されている。

[0003]

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらのジヒドロピリシン誘導体は、作用持続時間が比較的短く、また反射性頭痛の発生等の副作用の点で充分満足できるものではなかった。従って、本発明の目的は作用持続時間が長く、且つ副作用の少ない新たなカルシウム拮抗薬

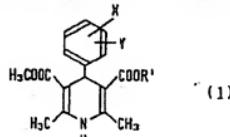
を提供することにある。

[0004]

【課題を解決するための手段】そこで、本発明者はジヒドロビリジン環の3位のエステル部に種々の含窒素複素環を導入し、その薬理作用を検討してきた結果、下記一般式（1）で表わされるジヒドロビリジン誘導体が強力かつ持続的なカルシウム拮抗作用を有することを見出した。本発明を完成するに至った。

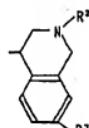
[0005] すなわち、本発明は次の一般式(1)

[0006]

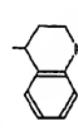


〔式中、X及びYはそれぞれニトロ基又はハロゲン原子を示す〕

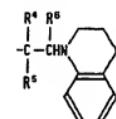
⁸ は次の (2) \approx (9) から選ばれる基を示す。



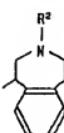
۲۷



(3)



(4)



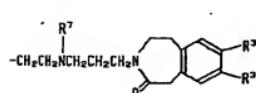
(5)



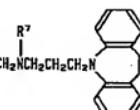
(6)



(7)



697



68

【0007】(ここで、R¹ は低級アルキル基、低級アリケニル基、アラルキル基、アシル基、トルエンスルホニル基又はエステル化されたカルボキシル基を示し、R² は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、R³ は水素原子又は低級アルコキシ基を示す。)

原子又は低級アルキル基を示し、R¹は水素原子、フェニル基、アラルキル基又は低級アルコキシ、低級アルケニルオキシもしくはフェノキシで置換されていてもよい低級アルキル基を示し、R²は水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を示し、R³は低級アルキル基、アラルキル基又はフェニル基を示す)で表わされるジヒドロビリジン誘導体を提供するものである。

【0008】本発明において、低級アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-ブロピル基、1-オーブロピル基、n-ブチル基、Isopropyl基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペニルチル基、n-ヘキシル基等が挙げられる。低級アルケニル基としては、炭素数2～6の直鎖又は分岐鎖のアルケニル基、例えばビニル基、アリル基、3-ブチニル基等が挙げられる。アラルキル基としては、ベンジル基、ジフェニルメチル基、フェニチル基等が挙げられる。アシル基としては、アセチル基、プロパン基、ブチリル基のカルバノイル基及びベンゾイル基等のアロイル基が挙げられる。エステル化されたカルボキシル基としては、例えばトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブチカルボニル等のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル、4-クロロベンジルオキシカルボニル、フルオレニルメトキシカルボニル等のアラカルオキシカルボニル基、フェニカルボニル、4-メトキシフェノカルボニル、4-ジメチルアミノフェノカルボニル、ナフチルオキカルボニル等のアリールオキシカルボニル基が挙げられる。低級アルコキシ基としては、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-ブロピルオキシ基、Isopropyl基、1-オーブロピルオキシ基、n-ブチルオキシ*

*基、n-ヘキシルオキシ基等が挙げられる。低級アルケニルオキシ基としては、炭素数2～6の直鎖又は分岐鎖のアルケニルオキシ基、例えばビニルオキシ基、アリルオキシ基等が挙げられる。

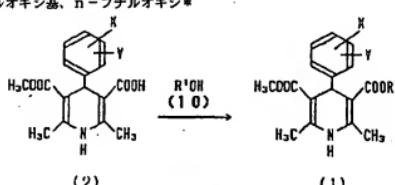
【0009】一般式(1)中のR¹を示す前記(2)～(9)の基のうち、(2)、(4)及び/又は(5)が特に好ましい。

【0010】本発明の一式(1)で表わされる化合物のうち塩基性基を有する化合物は、薬理学的に許容し得る酸と塩を形成することができる。斯かる酸としては例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の歯酸；甘酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、メチансルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。また、本発明化合物(1)は不齊炭素原子を有するが、全ての光学活性体及びそれとの混合物は本発明の範囲に包含されるものである。光学活性化合物は、光学活性原料を用いて製造できる。また、光学活性な粗体を用いたクロマトグラフィーによりラセミ化合物を分離して得ることもできる。更に、一般式(1)で表わされる化合物のうち塩基性を有するものである場合は、そのラセミ化合物と光学的に活性な酸(例えば酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトルオイル酸)とを作用させてジアステレオマーの塩を形成させ、次いで晶出、蒸留、クロマトグラフィー等で分離し、分離した塩から光学的に活性な化合物を得ることもできる。

【0011】本発明のジヒドロビリジン誘導体(1)は、例えば次の反応式に従って製造される。

【0012】

【化3】



(2)

(1)

(式中、X、Y及びR¹は前記と同じ)

【0013】すなわち、ジヒドロビリジン-3-カルボン酸(2)又はその反応性誘導体にアルコール(10)を反応させることにより、ジヒドロビリジン誘導体(1)が製造される。

【0014】ジヒドロビリジン-3-カルボン酸(2)の反応性誘導体としては、酸ハライドや混合酸無水物が挙げられる。酸ハライドは、例えばジヒドロビリジン-3-カルボン酸(2)に、ジクロルメタン、クロロホルム

ム、四塩化炭素、クロルベンゼン等のハロゲン化炭素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中、ビリジン、トリエチルアミン等のアミン類の存在下又は非存在下に-70℃～100℃、好ましくは-20℃～50℃で、塩化チオニル、シュウ酸ジクロリド、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、三

臭化リジン等のハロゲン化試薬を反応させることにより得られる。特に、ハロゲン化試薬として塩化チオニルを用い、反応溶媒としてN₂-ジメチルホルムアミド又はジクロルメタンを単独あるいは混合して氷冷下に反応を行うことが好ましい。

【0015】これらのジヒドロビリジン-3-カルボン酸(2)の反応性誘導体とアルコール(10)との反応は、前述の溶媒と同様の溶媒中、ビリジン、ピコリン、N₂-ジメチルアニリン、N-ヌスチルモルホリン、ジメチルアミン等の塩基の存在下に-70℃～-100℃、好ましくは-20℃～-50℃で行うことができる。

【0016】反応混合物から目的化合物を単離するには、常法、例えば溶液留去、再結晶、カラムクロマトグラフィー等により行われる。

【0017】尚、原料化合物として用いられる化合物(2)はHantzsch合成法及び改良法(A. Asahimori et al.; Chem. Pharm. Bull., 39, 108 (1991))により容易に製造することができる。

【0018】また、もう一方の原料化合物であるR'OHのうち、前記(2)、(3)、(5)、(6)又は(7)の構造を有する化合物は、例えば対応するケトン体を水素化リチウムアルミニウムや水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元する方法、当該還元反応後に常法で従い置換基R'を導入する方法等を組み合わせることにより製造される。また、R'OHのうち、前記(4)の構造を有する化合物は、例えばテトラヒドロキノリンにHO-C(R')-CH(R')-Br又はエボキシ化合物を反応させる方法、プロモ酢酸エステルを反応させた後還元する方法等により製造することができる。また、R'OHのうち、前記(8)又は(9)の構造を有する化合物は、N-クロロプロビルベンズアゼビン体にHOC(CH₃)₂NHR'を反応させることにより製造される。

【0019】

【発明の効果】かくして得られるジヒドロビリジン誘導

体(1)は、強力かつ持続的なカルシウム拮抗作用を有し、また持続的な血圧降下作用を有する。従って、狭心症治療剤、脳循環改善剤、高血圧症治療剤として有用である。

【0020】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらによって何ら制限されるものではない。

【0021】実施例1

10 1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジカルボン酸 1-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリルメチル エステル(1): 1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジカルボン酸水素メチル(2.44mg)を無水ジメチルホルムアミド-無水ジクロロメタン(1:4)(5ml)混液に溶解させ、氷冷下、塩化チオニル(8.8mg)の無水ジクロロメタン(0.5ml)溶液を滴下し1時間搅拌した後、1-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリノール(1.60mg)の無水ジクロロメタン(1ml)溶液を滴下し、3時間搅拌を続けた。反応液に水を加えクロロホルムで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、溶液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製して、標題化合物(1)9.5mgを得た。

【0022】褐色無晶形物質

¹H-NMR(CDCl₃): δ: 1.68-2.13(2H, s), 1.94(2.52H, s), 1.96(0.48H, s), 2.34(3H, s), 3.11-3.88(2H, s), 3.62(0.48H, s), 3.63(2.52H, s), 4.42-4.59(3H, s), 5.34(0.84H, s), 5.43(0.16H, s), 6.08(1H, t, J=7Hz), 6.43-8.17(13H, m).

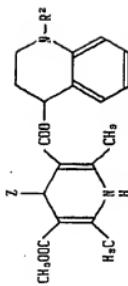
MS m/z: 492(OH-Na, C₁₈).

【0023】実施例2

実施例1と同様にして表1に示す化合物(2)～化合物(3)を合成した。

【0024】

【表1】



化合物 番 号 番	Z	R ²	質 量 スペクトル (m/z)	'H-NMR (CDCl ₃) δ :		性 状
				1H-NMR (CDCl ₃) δ :		
2	-NO ₂	-CH ₃	416 (N=NO ₂ CH ₃)	1.62-1.75(1H, s), 1.88(2.57H, s), 1.93(0.32H, s), 2.00(2.13H, s), 2.34(2.67H, s), 2.36(0.33H, s), 2.84(0.33H, s), 2.89(2.67H, s), 3.08(3.26(1H, m), 3.55(0.33H, s), 3.59(2.67H, s), 3.72(3.85(1H, m), 4.46(0.11H, s), 4.51(0.88H, s), 5.34(0.89H, s), 5.44(0.11H, s), 6.11(1H, t, J=5Hz), 6.44-6.13(8H, m).		褐色無晶形 物質
3	-NO ₂	-CH ₂ CH=CH ₂	503 (m*)	1.70(2.09(2H, m), 1.92(2.82H, s), 1.93(0.18H, s), 2.33(2.82H, s), 2.35(0.18H, s), 3.04-4.00(4H, s), 3.50(2.82H, s), 3.61(0.18H, s), 4.47(0.08H, s), 4.50(0.94H, s), 4.52(2.92H, s), 5.52(0.94H, s), 5.64(0.06H, s), 5.92(1H, ddt, J=5, 10, 17Hz), 6.07(1H, t, J=7Hz), 6.37-8.17(8H, m).		褐色無晶形 物質

【0025】実験例3

1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンカルボン酸 1-(ベンジルオキシカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリノール、メチル エステル (4) : 1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンカルボン酸メチル (3.21mg) を無水ジメチルホルムアミド-無水ジクロロメタン (1: 4) (5ml) に溶解させ、氷冷下、塩

50

化チオニル (1.15mg) の無水ジクロロメタン溶液を滴下し、1時間搅拌した。これに、1-(ベンジルオキシカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリノール (2.50mg) の無水ジクロロメタン溶液を滴下し、更にN-メチルモルホリン (8.9mg) の無水ジクロロメタン (0.5ml) 溶液を滴下して氷冷下2時間搅拌を続けた。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、有機層を島和食塩水で洗浄し、乾燥、溶媒を減圧去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー（ジクロロメタン：アセトン=50:1）で精製し、標題化合物（4）3.65mgを得た。

【0026】黄色無晶形物質

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.79-2.19(2H, m), 2.31-2.39(6H, m), 3.33-4.28(1H, s), 3.60(3H, s), 4.01-4.28(1H, m), 4.99(0.5H, s), 5.01(0.5H, s), 5.26(2H, ABq, J_{AB}=13Hz), 5.76(1H, s), 5.91(1H, s), 6.71-8.10(13H, m).

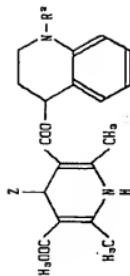
*MS α/β:597(0⁺).

【0027】実施例4

実施例3と同様にして、表2～表7に示す化合物（5）～化合物（18）を合成した。

【0028】

〔表2〕



【0029】

化合物番号	Z	R ^a	質量スペクトル(m/z)	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ:	性状
5	-NO ₂	-COOC(CH ₃) ₂	563(n ⁺)	1.54(9H, s), 1.79-2.13(2H, m), 2.35(1.5H, s), 2.39(1.5H, s), 3.32(0.5H, dd, J=2.5, 5.5, 13Hz), 3.50(1.5H, s), 3.61(1.5H, s), 4.01(0.5H, dt, J=4.1, 3Hz), 4.18(0.5H, dt, J=4.1, 13Hz), 4.59(0.5H, s), 5.03(0.5H, s), 5.76(1H, s), 5.91(0.5H, t, J=4Hz), 5.92(0.5H, t, J=1Hz), 6.68-7.56(5H, m), 7.67(0.5H, dd, J=8Hz), 7.81(0.5H, d, J=8Hz), 7.90-7.91(1H, m), 7.95-8.02(0.5H, d, J=8Hz), 8.06(0.3H, t, J=2Hz).	黄色無晶形物質
6	-NO ₂	-COCH ₃	505(n ⁺)	1.85-2.22(2H, m), 2.25(1.5H, s), 2.27(1.5H, s), 2.33(1.5H, s), 2.35(1.5H, s), 2.39(1.5H, s), 2.57-4.18(2H, m), 3.61(1.5H, s), 3.63(1.5H, s), 3.99(0.5H, s), 5.02(0.5H, s), 5.85(1H, s), 5.89(1H, t, J=5.5Hz), 6.73-8.07(8H, m).	黄色無晶形物質

〔表3〕

化合物 番号	Z	R ²	質量 (m/z)	$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$:	性状
7			613 (M ⁺)	1.92-2.30 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.33 (1.5H, s), 2.36 (1.5H, s), 3.53-3.65 (0.5H, m), 3.59 (1.5H, s), 3.60 (1.5H, s), 4.19 (0.42H, dt, J=4.5, 1.8Hz), 4.36 (0.5H, s), 4.45 (0.42H, dt, J=4.5, 1.8Hz), 5.02 (0.5H, s), 5.05 (0.5H, s), 5.95-6.01 (1H, s), 6.02-6.19 (1H, br), 6.75-8.30 (15H, m).	黄色無晶形 物質
8			-	1.92-2.30 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.35 (1.7H, s), 2.39 (1.26H, s), 3.53-3.67 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.81 (0.5H, s), 4.19 (0.42H, dt, J=4.5, 1.8Hz), 4.36 (0.5H, s), 4.45 (0.42H, dt, J=4.5, 1.8Hz), 5.02 (0.5H, s), 5.05 (0.5H, s), 5.95 (1H, s), 5.95-6.00 (1H, m), 6.75-8.08 (12H, m).	黄色無晶形 物質
9			686 (M ⁺ +1)	1.79-2.09 (2H, m), 2.32 (5.4H, s), 2.37 (0.6H, s), 3.36 (1H, dd, J=4.10.5, 13Hz), 3.58 (3H, s), 3.95 (1H, dt, J=5.13Hz), 4.28 (1H, t, J=5Hz), 4.55-4.70 (2H, m), 4.96 (0.1H, s), 4.99 (0.3H, s), 5.76 (0.9H, s), 5.88 (1H, t, J=4Hz), 7.06 (0.9H, dt, J=1.5.7, 5Hz), 7.11-8.02 (14H, m), 8.05 (0.9H, t, J=2Hz), 8.12 (0.1H, t, J=2Hz).	黄色無晶形 物質

[0030]

[表4]

化合物番号	Z	R ²	質量×ペクトル (m/z)	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ :	性状
10		-CO-N ₂	568 (M ⁺)	1.92-2.27 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.37 (8H, s), 3.46 (1.5H, s), 3.80 (1.5H, s), 3.82-3.88 (1H, m), 3.99 (0.5H, dt, J=5, 5.1Hz), 4.18 (0.5H, dt, J=5, 13.5Hz), 5.03 (0.5H, s), 5.05 (0.5H, s), 5.89 (0.5H, t, J=5Hz), 6.02 (0.5H, t, J=4, 5Hz), 6.38-6.58 (1H, br), 6.89 (7.5H, d, J=2Hz), 7.49 (0.5H, d, J=2Hz), 7.50 (0.5H, d, J=2Hz), 7.87-8.02 (1H, m), 7.99 (0.5H, s), 8.05 (0.5H, s).	黄色無形 物質
11		-COOCH ₂ -C ₆ H ₄ -NO ₂	631 (M ⁺)	1.82-2.16 (2H, m), 2.32 (2.28H, s), 2.34 (3.72H, s), 3.40 (0.75H, dd, J=4, 10.5, 13Hz), 3.50 (3H, s), 3.65-3.75 (0.24H, s), 4.04 (0.75H, dt, J=5, 15Hz), 4.20 (0.24H, dt, J=6, 12.5Hz), 4.98 (0.24H, s), 5.01 (0.17H, s), 5.22 (2.2H, A _{9g} , J ^{a,b} =21Hz), 5.78 (1H, s), 5.91 (1H, t, J=4, 5Hz), 6.72-7.42 (6H, m), 7.52 (0.75H, dt, J=1, 5.8Hz), 7.57 (0.24H, dt, J=1, 5.8Hz), 7.78 (0.24H, dt, J=8, 5Hz), 7.84 (0.76H, d, J=8, 5Hz), 7.88-8.00 (1H, s), 8.04 (0.76H, t, J=2Hz), 8.08 (0.24H, t, J=2Hz).	黄色無形 物質

[0031]

[表5]

化合物番号	Z	R ²	スペクトル (δ /ppm)	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ :	性状
12		-COO-N ₂	633 (N ⁺)	2.09-2.32(2H, m), 2.32(3H, s), 2.35(1.25H, s), 2.39(1.7H, s), 3.55(1.25H, s), 3.58(1.74H, s), 3.78(0.42H, dd, J=4, 10.5, 13.5Hz), 3.96(0.58H, dd, J=5, 11.5, 13.5Hz), 4.30(0.42H, dt, J=5, 13.5Hz), 4.50(0.58H, dt, J=4.5, 13.5Hz), 5.05(0.58H, s), 5.06(0.12H, s), 5.33(1H, s), 6.03(1H, t, J=5Hz), 6.80-6.12(15H, s).	黄色無晶形 物質
13		-COO-N(CH ₃) ₂	636 (N ⁺)	1.92-2.28(2H, m), 2.34(3H, s), 2.36(1.25H, s), 2.40(1.5H, s), 2.86(1H, s), 3.32-3.62(0.5H, s), 3.60(0.5H, s), 3.80(0.5H, dd, J=5, 9.5, 13Hz), 4.19(0.5H, dt, J=5, 13Hz), 4.36(0.5H, dt, J=4.5, 13Hz), 5.08(0.5H, s), 5.09(0.5H, s), 5.65(1H, s), 5.97(0.5H, t, J=5.5Hz), 5.98(0.5H, s), 5.98(1H, s), 6.70-8.08(12H, m).	黄色無晶形 物質
14		-COO-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -C ₆ H ₄ -COO-	475 (N ⁺) -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	1.89-2.70(2H, m), 2.27(0.84H, s), 2.28(2.16H, s), 2.29(2.16H, s), 2.32(0.84H, s), 3.29(0.72H, dd, J=4, 10.5, 13Hz), 3.55(3H, s), 3.59-3.14(0.28H, m), 4.00(0.12H, dt, J=5.5, 13Hz), 4.20(0.28H, dt, J=4.5, 13.5Hz), 5.22-5.32(2H, m), 5.36(1H, s), 5.78(1H, s), 5.89(0.72H, t, J=5Hz), 5.92(0.28H, t, J=4Hz), 6.57-7.46(11H, m), 7.80(0.28H, d, J=8.5Hz), 7.88(0.72H, d, J=8.5Hz).	黄色無晶形 物質

[0032]

[表6]

化合物 番号	Z	R ²	質量 (m/z)	性状	
				¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ : ppm)	¹³ C-NMR (CDCl ₃ , δ : ppm)
15		-COOC(CH ₃) ₂	586 (M ⁺)	1.53 (9H, s), 1.78-2.15 (2H, d), 2.27-2.38 (6H, s), 3.20 (0.7H, dd, J=4.5, 11.13 Hz), 3.52-3.64 (0.2H, m), 3.55 (3H, s), 3.91 (0.7H, dt, J=5.13 Hz), 4.12 (0.22H, dt, J=5.13 Hz), 5.37 (1H, s), 5.70 (1H, s), 5.87-5.93 (1H, m), 6.55-7.33 (6H, s), 7.71 (0.22H, d, J=8.5 Hz) 7.78 (0.75H, d, J=8.5 Hz).	淡黄色無晶 形物質
16			606 (M ⁺)	1.88-2.26 (2H, m), 2.28 (0.9H, s), 2.29 (2.07H, s), 2.34 (2.07H, s), 2.36 (0.9H, s), 3.45 (0.69H, dd, J=3.5, 10.5, 14 Hz), 3.55 (2.07H, s), 3.56 (0.9H, s), 3.82 (0.31H, dd, J=4.5, 8.5, 13 Hz), 4.13 (0.15H, dt, J=4.5, 1.14 Hz), 4.32 (0.31H, dt, J=5.13 Hz), 5.38 (1H, s), 5.80 (1H, s), 5.99 (0.31H, t, J=4.5 Hz), 6.60-7.43 (11H, s), 7.88 (0.31H, d, J=8.8 Hz), 7.96 (0.69H, d, J=8.8 Hz).	白色無晶 形物質

[表7]

化合物 番号	Z	R ²	質量 スペクトル (m/z)	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ : ppm)	性状
17		-COO-OC ₂ H ₅	636 (w)	1.87 [2.26 (2H, t), 2.28 (1H, s), 2.39 (2, 1H, s), 2.34 (2, 1H, s), 2.36 (1H, s), 3.43 (1H, dd, J=5, 10, 5.5 Hz), 3.55 (2, 1H, s), 3.56 (2, 1H, s), 3.81 (3H, s), 4.12 (0.73H, dt, J=4, 5, 1.3, 5Hz), 5.38 (1H, s), 4.68 (1H, s), 5.95 (0.72H, t, J=8Hz), 6.59-7.33 (10H, m), 7.85 (0.27H, d, J=8Hz), 7.85 (0.73H, d, J=8Hz).	白色無形 物質
18		-COO-OC ₂ H ₅	678 (w)	0.98 (3H, t, J=7.5Hz), 1.49-1.83 (4H, m), 1.87 [2.27 (2H, t), 2.29 (1H, s), 2.30 (1H, s), 2.34 (1H, s), 2.37 (1H, s), 3.44 (0.5H, dd, J=4, 10, 5.5 Hz), 3.56 (1H, s), 3.57 (1H, s), 3.81 (0.5H, dd, J=5, 9, 13, 5Hz), 3.98 (2H, t, J=6, 5Hz), 4.12 (0.5H, dt, J=5, 5.5, 13.5Hz), 4.30 (0.5H, dt, J=4, 5, 13 Hz), 5.39 (1H, s), 5.70 (1H, s), 5.95 (0.5H, t, J=4Hz), 5.98 (0.5H, t, J=4Hz), 6.60-7.34 (10H, m), 7.87 (0.5H, d, J=8Hz), 7.94 (0.5H, d, J=8Hz).	淡黃色無晶 形物質

【0034】実施例5

1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジカルボン酸 2-ペンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-イソキノリル メチル エステル (1 g) : 1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジカルボン酸メチル (3.32 mg) を無水ジメチルホルムアミド-無水ジクロロメタン (1 : 4) (5 ml) に溶解させ、冰冷下、塩化チオニル (1.7 50 mg) の無水ジクロロメタン (0.5 ml) 溶液を滴下し 1時間搅拌した。これに2-ペンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール (2.39 mg) の無水ジクロロメタン (1 ml) 溶液を滴下し、冰冷下2時間搅拌を続けた。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、乾燥、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン = 5 : 1) で精製し、標題化合物 (1 g) 3.21 mgを得た。

【0035】 黄色無晶形物質

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.33(0.6H, s), 2.36(2.4H, s), 2.37(2.4H, s), 2.38(0.6H, s), 2.74-2.98(2H, m), 3.47-3.91(4H, d), 3.60(0.6H, s), 3.61(2.4H, s), 5.10(1H, s), 5.77(0.8H, s), 5.80(0.2H, s), 5.96(0.8H, t, J=5Hz), 6.01(0.2H, t, J=5Hz), 6.76-7.62(11H, m), 7.83-7.99(1H, m), 7.98(0.8H, t, J=1.5Hz), 8.05(0.2H, t, J=1.5Hz).

MS n/t: 553(0%).

【0036】 実施例6

1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジカルボン酸 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-メチル-4-イソキノリル メチル エステル (20) : 1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジカルボン酸水素メチル (4.93mg) をジメチルホルムアミド-ジクロロメタン (1 : 4) (5mL) の混液に溶解させ、氷冷下、塩化チオニール (1.77mL) のジクロロメタン (0.5mL) 溶液を加え1時間攪拌した。これに、2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール (2.18mg) のジクロロメタン (1mL) 溶液を滴下し、更にN-メチルモルホリン (1.36mg) のジクロロメタン (0.5mL) 溶液を滴下して氷冷下5時間攪拌を行った。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出し、乾燥、溶媒を減圧下留去して得られた粗濁をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: アセトン = 5 : 1) で精製して黄色無晶形物質を得た。更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン: アセトン = 20 : 1) でジアステレオマーを分離して、先溶出物 20a (黄色無晶形物質) 9.5mgと後溶出物 20b (黄色無晶形物質) 1.21mgを得た。

【0037】 20a:¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.36(9H, s), 2.52-2.74(2H, m), 3.45(1H, d, J=15Hz), 3.59(3H, s), 3.69(1H, d, J=15Hz), 5.08(1H, s), 5.82(1H, s), 6.01(1H, t, J=5.5Hz), 7.10(1H, d, J=7.5Hz), 7.17-7.32(3H, m), 7.32(1H, t, J=8Hz), 7.66(1H, dt, J=2.8Hz), 7.98-8.03(1H, m), 8.07(1H, t, J=2H)

x.

20b:¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.34(3H, s), 2.41(3H, s), 2.45(3H, s), 2.83(2H, d, J=5Hz), 3.44(1H, d, J=15Hz), 3.59(3H, s), 3.74(1H, d, J=15Hz), 5.05(1H, s), 5.80(1H, s), 5.91(1H, t, J=5Hz), 6.67(1H, d, J=7.5Hz), 6.98(1H, t, J=7.5Hz), 7.06(1H, d, J=7.5Hz), 7.19(1H, t, J=7.5Hz), 7.24(1H, t, J=7.5Hz), 7.48(1H, d, J=1.5, 7.5Hz), 7.94-7.99(2H, m).

【0038】 実施例7

1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジカルボン酸 2-（ベンジルオキシカルボニル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-イソキノリル メチル エステル (2) : 1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジカルボン酸水素メチル (2.89mg) を無水ジメチルホルムアミド-無水ジクロロメタン (1 : 4) (5mL) の混液に溶解させ、氷冷下塩化チオニール (1.03mg) の無水ジクロロメタン (0.5mL) 溶液を加え1時間攪拌した。これに2-（ベンジルオキシカルボニル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール (2.22mg) の無水ジクロロメタン (0.5mL) 溶液を滴下し、氷冷下2時間攪拌を行った。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出し、乾燥、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: アセトン = 5 : 1) で精製して標題化合物 (2) 1.71mgを得た。

【0039】 黄色無晶形物質

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.17-2.37(6H, m), 3.43-3.62(4H, m), 4.18-4.62(2H, m), 4.77-5.33(4H, m), 5.64-5.99(2H, m), 6.83-7.50(11H, m), 7.82-7.99(2H, m).

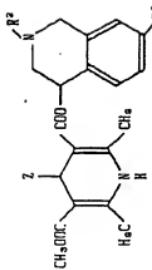
MS n/t: 559(0%).

【0040】 実施例8

実施例7と同様にして表8～表9に示す化合物 (22)～化合物 (26) を合成した。

【0041】

【表8】



化合物 番号	Z	R ²	R ³	質 量 (m/z)	¹H-NMR(CDCl ₃) δ :		性状
					×	×	
22	-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	-COO- -C ₆ H ₄ -	-H	583 (M ⁺)	2.18-2.36(6H, s), 3.45-5.34(5H, s), 3.48-3.61(3H, s), 5.82-6.03(2H, m), 6.90-7.62(11H, m), 7.82-8.04(2H, m),		黄色無晶形 物質
23	-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	-CH ₂ - -CH ₂ -	-OCH ₃	584 (M ⁺⁺¹)	2.33(1.14H, s) 2.37(3.72H, s) 2.39(1.14H, s), 2.62-3.90(4H, s) 3.61(1.14H, s) 3.62(1.88H, s), 3.78(3H, s) 5.10(1.38H, s) 5.11(0.22H, s), 5.67(0.92H, s) 5.71(0.38H, s) 5.80(0.62H, s), 5.96(0.38H, t, J=5Hz) 6.46-6.78(3H, s), 7.12-7.63(7H, s), 7.84-8.07(2H, m),		黄色無晶形 物質

[0042]

[表9]

化合物番号	Z	R ^a	R ^b	質量スペクトル (m/z)	性状	
					¹ H-NMR(CDCl ₃) δ :	
24	NO ₂	-CH ₃		508 (m)	1.32-1.47 (9H, m), 2.60-2.95 (2H, m), 3.34 (1H, d, J=3Hz), 3.39 (0.63H, d, J=3Hz), 3.58 (1H, s), 3.59 (0.11H, s), 3.63-3.79 (1H, m), 3.80 (0.3H, s), 5.04 (0.53H, t, J=4Hz), 5.85-5.92 (1H, m), 5.88 (0.1H, t, J=4Hz), 6.52-6.78 (3H, m), 5.94 (0.37H, t, J=4Hz), 6.52-6.78 (3H, m), 7.12-7.70 (2H, m), 7.93-8.05 (2H, m).	黄色無晶形 物質
25	NO ₂		-COO-	613 (m)	2.18-2.36 (6H, m), 3.35-3.61 (6H, m), 3.83 (3H, s), 4.21-4.63 (2H, m), 4.92-5.35 (2H, m), 5.78-5.99 (2H, m, CH), 6.58-7.82 (10H, m), 7.82-8.10 (2H, m).	黄色無晶形 物質
26			-H	606 (m)		黄色無晶形 物質

【0043】実施例9

1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジカルボン酸 1,
2, 4, 5-テトラヒドロ-3-(p-トリルスルホニル)-3H-3-ベンズアゼビン-1-イル メチル
エステル (27) : 1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチ
ル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジ
カルボン酸水素メチル (3.57 mg) を無水ジメチルホル
ムアミド-無水ジクロロメタン (1: 4) (5 ml) の混
液に溶解させ、氷冷下、塩化チオニル (1.29 mg) の無
水ジクロロメタン (0.5 ml) 溶液を滴下し1時間攪拌
した。これに1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-(p-
トリルスルホニル)-3H-3-ベンズアゼビン-1
-オール (3.10 mg) の無水ジクロロメタン (1 ml) 溶
液を滴下し、更にN-メチルモルホリン (9.9 mg) の無
水ジクロロメタン (0.5 ml) 溶液を滴下して、氷冷下
2時間攪拌を続けた。反応液に水を加えジクロロメタン
で抽出し、乾燥、溶媒を減圧下留去して得られた残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=5:1)で精製して標題化合物(27) 2.35 mgを得た。

[0044] 黄色無晶形物質

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.35(2.35H, s), 2.36(0.75H, s), 2.39(3H, s), 2.41(0.75H, s), 2.46(2.25H, s), 2.78-3.67(1.5H, s), 2.84(0.75H, dd, J=7.15Hz), 2.94(0.75H, dd, J=10.14Hz), 3.12(0.75H, d, J=13Hz), 3.23(0.75H, dd, J=10.15Hz), 3.67(0.75H, s), 3.68(2.25H, s), 3.77(0.75H, d, J=6.5, 1.5Hz), 4.00(0.75H, dd, J=7.14Hz), 5.15(0.75H, s), 5.20(0.25H, s), 5.81(0.75H, d, J=6.5Hz), 5.93(0.75H, s), 5.94(0.25H, d, J=6.5Hz), 6.07(0.25H, s), 6.85(0.75H, d, J=8Hz), 6.97-8.29(6H, m), 7.44(0.25H, t, J=8.5Hz), 7.53(0.75H, d, J=8.5Hz), 7.54(0.5H, d, J=8.5Hz), 7.63(1.5H, d, J=8.5Hz), 7.74(0.25H, d, J=8.5Hz), 7.89-7.94(0.75H, m), 8.00-8.04(0.25H, m), 8.02(0.75H, t, J=2Hz), 8.09(0.25H, t, J=2Hz). MS m/z: 630(M⁺-1).

[0045] 実施例 10

1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジカルボン酸 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-3H-ベンズアゼビン-1-イル メチル エステル(28): 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-3H-ベンズアゼビン-1-オールを用い実施例9と同様の方法により黄色結晶(塩酸塩)を得た。この結晶に酢酸ナトリウムを加えクロロホルムで抽出し、乾燥、溶媒を減圧下留去して黄色無晶形物質を得た。このジアステレオマーの混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=5:1)で分離し、先溶出物質 2.8 a(黄色無晶形物質)を 7.9 mg、後溶出物質 2.8 b(黄色無晶形物質)を 2.30 mg 得た。

混合物: MS m/z: 492(M⁺+1).
[0046] 2.8a: ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.31(3H, s), 2.37-2.48(1H, m), 2.38(3H, s), 2.39(3H, s), 2.59(2H, d, J=8Hz), 2.74(1H, d, J=4.5, 12.5Hz), 2.98(0.52H, 2H, t, J=4.5Hz), 3.67(3H, s), 5.28(1H, s), 5.80(1H, s), 5.99(1H, t, J=8Hz), 7.08-7.24(4H, m), 7.38(1H, t, J=8Hz), 7.76(1H, s, J=8Hz), 8.00-8.04(1H, m), 8.15(1H, t, J=2Hz).

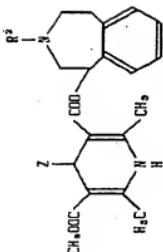
2.8b: ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.34(3H, s), 2.40(3H, s), 2.42(3H, s), 2.43-3.07(6H, m), 3.66(3H, s), 5.17(1H, s), 5.92(1H, t, J=8Hz), 6.03(1H, s), 6.51(1H, d, J=7.5Hz), 6.90(1H, d, J=1.5, 7.5Hz), 7.03-7.14(2H, m), 7.25(1H, t, J=8Hz), 7.53(1H, d, J=8Hz), 7.84-7.99(1H, m), 8.09(1H, t, J=2Hz).

[0047] 実施例 11

実施例9と同様にして表10～表11に示す化合物(29)～化合物(31)、表12に示す化合物(32)及び表13に示す化合物(33)～化合物(34)を合成した。

[0048]

[表10]



化合物 番号	Z	R ²	質 量 (m/z)	スペクトル (m/z)	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ :	性 状
29	-NO ₂	-Ph	588 (m+1)	2,37 (1,005H, s), 2,38 (1,005H, s), 2,42-3,08 (GH, e), 2,44 (0,99H, s), 3,35-3,77 (2H, m), 3,67 (0,99H, s), 3,68 (2,01H, e), 3,21 (0,67H, s), 5,27 (0,33H, e), 5,97-6,08 (2H, m, NH), 6,56 (0,67H, d, J=8Hz), 6,94 (0,67H, d, J=8Hz, dt, J=1,5,8Hz), 7,09-7,38 (3H, m), 7,58 (0,67H, d, J=8Hz), 7,55 (0,33H, d, J=8Hz), 7,93-8,00 (1H, e), 8,12 (1H, t, J=2Hz).	2,37 (1,005H, s), 2,38 (1,005H, s), 2,42-3,08 (GH, e), 2,44 (0,99H, s), 3,35-3,77 (2H, m), 3,67 (0,99H, s), 3,68 (2,01H, e), 3,21 (0,67H, s), 5,27 (0,33H, e), 5,97-6,08 (2H, m, NH), 6,56 (0,67H, d, J=8Hz), 6,94 (0,67H, d, J=8Hz, dt, J=1,5,8Hz), 7,09-7,38 (3H, m), 7,58 (0,67H, d, J=8Hz), 7,55 (0,33H, d, J=8Hz), 7,93-8,00 (1H, e), 8,12 (1H, t, J=2Hz).	黄色無晶 物質
30	-NO ₂	-CONH ₂	611 (m ⁺)		2,22-2,38 (GH, m), 2,74-4,42 (GH, e), 3,59-3,68 (3H, m), 4,78-5,23 (3H, m), 5,67-5,98 (2H, e), 6,86-8,07 (13H, m).	黄色無晶 物質

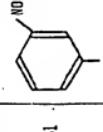
〔0049〕

〔波1.1〕

(18)

34

【0050】
【表12】

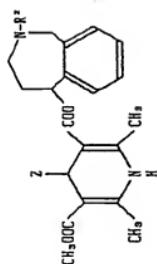
化合物番号	Z	R ³	質量 スペクトル (m/z)	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ :	性状
31			537(M ⁺)	2.16-2.37(6H, m), 2.84-3.04(1H, m), 3.20-4.63(5H, m), 3.56-3.64(3H, m), 5.03-5.15(1H, m), 5.68-6.05(2H, m), 6.91-7.35(10H, m), 7.66-7.65(1H, m), 7.82-8.08(2H, m).	黄色無形 物質

10

20

30

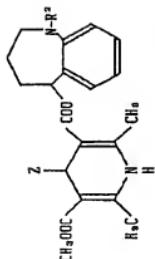
40



化合物番号	Z	R ^a	質量スペクトル (m/z)	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ :	性状
32	-NO ₂ -SO ₂ Ar	-CHCl ₂	662 (m+1)	1.64-2.12 (2H, m), 2.31 (1H, s), 2.32 (1H, sH, s), 2.35 (1H, sH, s), 2.37 (1H, sH, s), 2.40 (1H, sH, s), 2.41 (1H, sH, s), 2.53-3.76 (2H, m), 3.85 (1H, sH, s), 3.80 (1H, sH, s), 4.25-4.40 (1H, s), 4.39 (1H, sH, s), 5.08 (1H, sH, s), 5.12 (0.5H, s), 5.78-5.83 (1H, s), 5.82 (0.5H, s), 5.86 (0.5H, sH, d, J=5Hz), 6.58 (0.5H, dd, J=2, 5, 5Hz), 6.72 (0.5H, dd, J=2, 5, 5Hz), 6.73-4.80 (1H, s), 6.81 (0.5H, sH, d, J=2, 5Hz), 7.10-7.38 (6H, s), 7.14 (0.5H, sH, d, J=8Hz), 7.88-7.93 (1H, s), 7.93-7.97 (0.5H, sH, m), 8.03 (0.5H, sH, t, J=2Hz).	黄色無晶形

[0051]

[表13]



化合物 番 号	Z	R ²	質 量 (m/z)	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ :	性 状
33	-NO ₂	CH ₃	631 (M ⁺)	1.47-2.05 (4H, m), 2.28-2.42 (9H, m), 3.00-3.17 (1H, br, s), 3.67 (3H, s), 4.07-4.22 (1H, br, s), 5.17 (0.8H, s), 5.30 (0.4H, s), 5.57 (0.8H, d, J=10Hz), 5.65 (0.4H, d, J=10Hz), 6.82 (0.6H, t, J=7.5Hz), 6.38 (0.6H, t, J=7.5Hz), 6.82 (0.6H, t, J=7.5Hz), 7.10 (0.4H, d, J=10Hz), 7.15 (0.4H, d, J=10Hz), 7.63-7.72 (3H, m), 7.97-8.05 (1H, m), 8.14 (0.4H, t, J=2Hz), 8.17 (0.8H, t, J=2Hz).	黄色無晶形 物質
34	-NO ₂	-COO-	597 (M ⁺)	1.68-2.57 (10H, m), 2.75-3.07 (1H, m), 3.28-3.52 (3H, m), 3.34-3.46 (3H, m), 4.98-5.31 (1H, m), 5.82-6.22 (3H, m), 6.88-7.78 (1H, m), 7.91-8.23 (2H, m).	黄色無晶形 物質

【0052】実施例12

1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジカルボン酸メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリル)エチル エステル (3.5) : 1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジカルボン酸水素メチル (6.6 mg) を無水ジメチルホルムアミド-無水ジクロロメタン (1:4) (1.0 ml) の混液に溶解し、氷冷下塩化チオニル (0.2 g) 50 I) を滴下し1時間攪拌した。これに、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(2-ヒドロキシエチル)キノリン (2.90 mg) の無水ジクロロメタン (1 ml) 溶液を滴下し、更にN-メチルモルホリン (2.02 mg) の無水ジクロロメタン (0.5 ml) 溶液を滴下し氷冷下2時間攪拌を続いた。溶液を減圧下留去し、残渣にクロロホルムを加えシリカゲルで滤過して大部分の不要物を除去し、滤液を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラム (0 ml) の混液に溶解し、氷冷下塩化チオニル (0.2 g) 50 クロマトグラフィー (ヘキサン: アセトン=1:1) 1

で精製して標題化合物 (35) 6.91 mgを得た。

[0053] 黄色結晶 mp 131~133°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.82(2H, s), 2.34(5H, s), 2.71(2H, t, J=6.5Hz), 3.24(2H, t, J=6Hz), 3.47(2H, t, J=6.5Hz), 3.65(3H, s), 4.19~4.28(2H, m), 5.12(1H, s), 6.54(1H, t, J=7.5Hz), 6.56(1H, d, J=8.5Hz), 6.68~6.79(1H, br), 6.91(1H, d, J=7.5Hz), 6.97~7.02(1H, m), 7.33(1H, t, J=8Hz), 7.61(1H, d, J=8Hz), 7.95~8.00(1H, m), 8.11(1H, t, J=2Hz). MS n/t: 491(f_r).

[0054] 実施例 3

1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジカルボン酸 メチル 1-メチル-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリル)エチル エステル (36) : 1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジカルボン酸水素メチル (3.3 2mg) を無水ジメチルホルムアミド-無水ジクロロメタン (1: 4) (5ml) の混液に溶解し、氷冷下塩化チオニル (1ml) を滴下し 1 時間搅拌した。これに、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(2-ヒドロキシプロピル)キノリン (2.6 7mg) の無水ジクロロメタン (1 ml) 溶液を滴下し、更にN-メチルモルホリン (3.0 3 mg) の無水ジクロロメタン (0. 5ml) を滴下し氷冷下 3 時間搅拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣にクロロハルムを加えシリカゲルで洗浄した後、滤液を減圧下留去して得られた残渣をシリカガルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: アセトン=8: 1) で精製して標題化合物 (36) 3.44 mgを得た。

[0055] ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12(1.5H, d, J=6.5Hz), 1.31(1.5H, d, J=6.5Hz), 1.70~1.95(2H, m), 2.31(1.5H, s), 2.32(3H, s), 2.34(1.5H, s), 2.62~2.72(2H, m), 2.94~3.59(4H, m), 3.65(1.5H, s), 3.67(1.5H, s), 5.08(0.5H, s), 5.10(0.5H, s), 5.15~5.28(1H, s), 6.23(0.5H, s), 6.29(0.5H, s), 6.49~6.55(1.5H, s), 6.67(0.5H, d, J=8Hz), 6.88(1H, t, J=8Hz), 6.93~7.03(1H, m), 7.35(0.5H, t, J=8Hz), 7.59~7.66(1H, m), 7.96~8.01(1H, m), 8.12(1

2H, t=2Hz).

MS n/t: 505(f_r).

[0056] 実施例 4

1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジカルボン酸水素メチル (3 2mg) を無水ジメチルホルムアミド-無水ジクロロメタン (1: 4) (5ml) の混液に溶解し、氷冷下塩化チオニル (1.4 3mg) の無水ジクロロメタン (0. 5ml) 溶液を滴下し 1 時間搅拌した。これに、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(2-ヒドロキシプロピル)キノリン (2.4 6mg) の無水ジクロロメタン (1ml) 溶液を滴下し、更にN-メチルモルホリン (3.0 3mg) の無水ジクロロメタン (0. 5ml) 溶液を滴下し氷冷下 2 時間搅拌を続けた。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出し、乾燥。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカガルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: アセトン=10: 1) で精製して標題化合物 (37)を得た。

[0057] 褐色無晶形物質

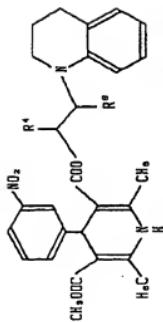
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.55(1.5H, t, J=7.5Hz), 0.97(1.5H, t, J=7.5Hz), 1.38~1.90(4H, m), 2.32(1.5H, s), 2.33(1.5H, s), 2.34(1.5H, s), 2.35(1.5H, s), 2.61~2.71(2H, m), 2.89~3.56(4H, m), 3.66(3H, s), 5.06~5.17(1H, m), 5.08(1H, s), 5.92(0.5H, s), 5.92(0.5H, s), 6.49~6.57(1.5H, m), 6.70(0.5H, d, J=8Hz), 6.84~6.90(1H, m), 6.93~7.03(1H, m), 7.35(1H, t, J=8Hz), 7.60~7.66(1H, m), 7.97~8.01(1H, m), 8.11(0.5H, t, J=2Hz), 8.12(0.5H, t, J=2Hz). MS n/t: 519(f_r).

[0058] 実施例 5

実施例 1.4 と同様の方法により表 1.4~1.8 に示す化合物 (3.8) ~化合物 (4.7) を合成した。

[0059]

[表 1.4]



化合物番号	化 学 式		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ :	性 状
	R¹	R²		
38		H	1.51-1.81(2H, e), 2.31(GH, s), 2.33(1.5Hz, s), 2.35(1.5Hz, s), 2.55-2.70(2H, m), 2.75-3.79(4H, m), 3.69(GH, s), 5.18(0.5H, s), 5.21(0.5H, s), 5.95-6.07(2H, a), 6.10-6.39(1.5H, a), 6.71(0.5H, d, J=8, 5Hz, 6.85-7.0(1H, a), 7.60-7.70(1H, a), 7.98-8.04(1H, m), 8.13(0.5H, t, J=2Hz), 8.15(0.5H, t, J=2Hz),	褐色無晶形 物質
39		H	1.62-1.88(2H, e), 2.25(0.5H, s), 2.26(0.5H, s), 2.30(GH, e), 2.45-3.50(GH, m), 3.61(1.5H, s), 3.7-5.50 (1H, m), 5.89-6.00(1H, br), 6.34(0.5H, d, J=8Hz), 6.45-6.50(1H, e), 6.51(0.5H, d, J=8Hz), 6.83-6.97(3H, e), 7.10-7.28(4H, e), 7.31(0.5H, t, J=8Hz), 7.33(0.5H, t, J=8Hz), 7.55(1H, d, J=8Hz), 7.95-8.00(1H, e), 8.03-8.08(1H, e).	褐色無晶形 物質

[表15]

[0060]

化合物 番号	R ^a	R ^b	質 量 スペクトル (m/z)	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ : ppm)	性 状
40	-CH ₂ -,	H	519 (M ⁺)	1.45 (SH, s), 1.70 (1H, s), 2.35 (SH, s), 2.69 (2H, t, J=6.5Hz), 3.02 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.64 (3H, s), 5.05 (1H, s), 5.72 (1H, s), 6.52 (1H, t, J=7.5Hz), 6.57 (1H, d, J=8.5Hz), 6.90 (1H, dd, J=1.5, 7.5Hz), 6.92 (1H, s), 7.36 (1H, t, J=8Hz), 7.60 (1H, s), 7.64 (1H, s), 8.00 (1H, dd, J=1.2, 2.8Hz), 8.10 (1H, t, J=2Hz).	黄色結晶 mp 109~ 111°C
41	-CH ₂ OCH ₃	H	535 (M ⁺)	1.75~1.92 (2H, m), 2.34 (1.5H, s), 2.35 (SH, s), 2.38 (1.5H, s), 2.67 (1H, t, J=6.5Hz), 2.71 (1H, t, J=6.5Hz), 3.02 (1.5H, s), 3.24 (1.5H, s), 3.39 (1.5H, s), 3.64 (1.5H, s), 3.65 (1.5H, s), 5.11 (1H, s), 5.15~5.24 (1H, m), 5.95 (0.5H, s), 5.98 (0.5H, s), 6.33 (0.5H, dt, J=1.7Hz), 6.54 (0.5H, dt, J=1.7Hz), 6.62 (0.5H, d, J=8Hz), 6.75 (0.5H, d, J=8Hz), 6.87 (0.5H, d, J=8Hz), 6.96~7.06 (1H, m), 7.36 (1H, s, J=8Hz), 7.65 (0.5H, dt, J=2.8Hz), 7.66 (0.5H, dt, J=2.8Hz), 7.97~8.02 (1H, m), 8.09 (0.5H, t, J=2Hz), 8.13 (0.5H, t, J=2Hz).	褐色無晶 形 物質

[0061]

[表16]

45

46

化合物 番号	R ^a	R ^b	質 量 スベクト (Hz)	¹ H-NMR(CCl ₄) δ :	性 状
42	-CH ₂ OC(=O)CH ₂	H	561(M ⁺)	1.73(1.92(2H, s), 2.33(4.5H, s), 2.35(1L, 5H, s), 2.67(0.5H, t, J=6Hz), 2.71(0.5H, t, J=6Hz), 3.10(4.07(GH, m, CH), 3.64(0.5H, s), 3.65(0.5H, s), 5.16-5.35(GH, m, CH), 5.82(0.5H, dd, J=5.5, 10.5Hz), 5.94(0.5H, dd, J=5.5, 5.0, 6.27(0.5H, s), 6.31(0.5H, s), 6.53(0.5, t, J=7.5Hz), 6.54(0.5H, t, J=7.5Hz), 6.65(0.5H, d, J=8Hz), 6.77(0.5H, d, J=8Hz), 6.87(6.92(1H, s), 7.35(0.5H, s), 7.36(0.5H, t, J=6Hz), 7.68(0.5H, t, J=2Hz), 7.75(0.5H, t, J=8Hz), 7.97-8.0(1H, s), 8.03(0.5H, t, J=2Hz).	褐色無晶形 物質
43	-CH ₂ OCH ₂ H	H	549(M ⁺)	1.15(0.5H, t, J=7Hz), 1.25(0.5H, t, J=7Hz), 1.74-1.92(2H, e), 2.36(4.5H, s), 2.38(1L, 5H, s), 2.68(1H, t, J=6.5Hz), 2.71(1H, t, J=6.5Hz), 3.02(3.59(3H, s), 3.61(0.5H, s), 3.65(1.5H, s), 3.11(0.5H, s), 3.12(0.5H, s), 5.13-5.21(1.5H, s), 5.73(0.5H, s), 5.76(0.5H, s), 6.33(0.5H, dt, J=1.5Hz), 6.54(0.5H, dt, J=1.8Hz), 6.66(0.5H, d, J=9Hz), 6.78(0.5H, d, J=8Hz), 6.87-6.92(1H, s), 6.97-7.00(1H, s), 7.35(0.5H, t, J=6Hz), 7.36(0.5H, t, J=8Hz), 7.65-7.71(1H, s), 7.97-8.02(1H, s), 8.08(0.5H, t, J=2Hz), 8.14(0.5H, t, J=2Hz).	褐色無晶形 物質

[0062]

[表17]

化合物 番号	δ^1	δ^2	質 量 スペクトル (m/z)	性状	
				$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta :$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta :$
44	-CH ₂ O-CH(CH ₃) ₂	H	563 (M ⁺)	1.08 (1. SH, d, $J=8\text{Hz}$), 1.10 (1. SH, d, $J=8\text{Hz}$), 1.21 (3H, d, $J=8\text{Hz}$), 2.30 (1. SH, s), 2.36 (C, SH, s), 2.37 (1. SH, s), 2.68 (1. SH, s), 2.69 (1. SH, s), 2.70 (1. SH, s), 3.03 (1. SH, m), 2.68 (1H, m), 2.71 (1H, m, $J=7\text{Hz}$), 3.03 (1. SH, m), 3.63 (CH, m), 3.64 (CH, s), 5.05-5.21 (1H, m), 5.12 (0.5H, s), 5.13 (0.5H, s), 5.15 (0.5H, s), 5.80-6.58 (O, SH, s), 6.59 (0.5H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.75 (0.5H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.87-6.92 (CH, m), 6.99 (0.5H, d, $J=7\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$), 7.02 (0.5H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.35 (0.5H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.36 (0.5H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.65 (0.5H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.71 (0.5H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.98-8.02 (CH, m), 8.08 (0.5H, t, $J=2\text{Hz}$), 8.16 (0.5H, t, $J=2\text{Hz}$).	褐色無品形 物質
45	-CH ₂ OC ₂ H ₅	H	577 (M ⁺)	0.92 (1.5H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.94 (1.5H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.25-1.67 (4H, m), 2.36 (1.5H, s), 2.37 (1.5H, s), 2.38 (1.5H, s), 2.68 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.71 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.07-3.58 (8H, m), 3.61 (1.5H, s), 3.65 (1.5H, s), 5.11 (0.5H, s), 5.12 (0.5H, s), 5.23-5.26 (1H, m), 5.30 (0.5H, s), 5.53 (0.5H, s), 6.50-6.58 (1H, m), 6.66 (0.5H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.78 (0.5H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.87-6.92 (1H, m), 6.99 (0.5H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.02 (0.5H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.35 (0.5H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.36 (0.5H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.65 (0.5H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.69 (0.5H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.98-8.02 (1H, m), 8.08 (0.5H, t, $J=2\text{Hz}$), 8.14 (0.5H, t, $J=2\text{Hz}$).	褐色無品形 物質

[0063]

[表18]

化合物番号	R ^a	R ^b	質量スペクトル (m/z)	性状
46	-H	-CH ₃	1.09(1.5H, d, J=5Hz), 1.11(1.5H, d, J=6.5Hz), 1.75-1.90(2H, m), 2.28(1.5H, s), 2.30(1.5H, s), 2.31(1.5H, s), 2.39-2.79(2H, m), 3.03-3.19(2H, m), 3.61(1.5H, s), 3.63(1.5H, s), 4.03-4.29(3H, m), 5.02(0.5H, s), 5.04(0.5H, s), 6.25(0.5H, s), 6.26(0.5H, s), 6.29-6.50(1H, m), 6.63(0.5H, s), 6.65(0.5H, s), 6.78(1.5H, s), 6.90(1.5H, s), 7.14(0.5H, t, J=8Hz), 7.20(0.5H, t, J=8Hz), 7.46(0.5H, dt, J=2, 8Hz), 7.49(0.5H, dt, J=2, 8Hz), 7.89-7.95(1H, m), 8.03(0.5H, t, J=2Hz), 8.04(0.5H, t, J=2Hz),	褐色無晶形 物質
47	H		1.75-1.94(2H, m), 2.27(1.5H, s), 2.30(1.5H, s), 2.32(1.5H, s), 2.45-2.77(2H, m), 3.10-3.26(2H, m), 4.42-4.71(2H, m), 4.97(0.5H, s), 4.99(0.5H, s), 5.16(0.5H, dd, J=6.5Hz), 5.24(0.5H, dd, J=6.5Hz), 5.53(0.5H, s), 5.94(0.5H, s), 6.55-6.65(2H, m), 6.92-7.06(2H, m), 7.15(0.5H, t, J=8Hz), 7.29-7.38(1.5H, m), 7.37(0.5H, dd, J=1, 2, 8Hz), 7.59(0.5H, dd, J=1, 2, 8Hz), 7.97(0.5H, t, J=2Hz), 7.98(0.5H, t, J=2Hz).	褐色無晶形 物質
			567(N ⁺) 	

【0064】実施例16

1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビジジカルボン酸メチル

1-(フェノキシメチル)-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)エチルエスチル(4-8) : 実施例14と同様の方法により標記化合物(4-8) 3.63mgを得た。この一部をとり、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン:アセトン=3:10:

1)でジアステレオマーを分離した。先溶出物質4-8a 50

(黄色結晶)と後溶出物質4-8b(黄色結晶)の比率は、4:3であった。

【0065】48a:mp136-138°C.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.80-1.89(2H, m), 2.33(3H, s), 2.35(3H, s), 2.70(2H, t, J=6.5Hz), 3.33(2H, t, J=6Hz), 3.60-3.65(2H, m), 3.64(3H, s), 3.90(1H, dd, J=3.5, 1.0Hz), 3.98(1H, dd, J=4, 10Hz), 5.12(1H, s), 5.37-5.45(1H, m), 6.16(1H, s), 6.55(1H, d, J=1, 7.5Hz), 6.77-6.82(3H, m), 6.88-7.05(4H, m), 7.22-7.29(2H, m), 7.57-7.61(1H, m), 7.82(1H, dd

51

$d, J=1, 2.8\text{Hz}$), 8.04(1H, t, $J=2\text{Hz}$).
MS m/z: 597(M⁺).

48b: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ: 1.71-1.80(2H, m), 2.34(3H, s), 2.35(3H, s), 2.66(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.11(1H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.13-1(H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.28(1H, dd, $J=5.5, 14.5\text{Hz}$), 3.47(1H, dd, $J=8.5, 14.5\text{Hz}$), 3.60(3H, s), 4.14(2H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 5.09(1H, s), 5.35-5.43(1H, s), 6.06(1H, s), 6.54(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.89(1H, dd, $J=1.5, 7.5\text{Hz}$), 6.93-7.00(4H, m), 7.27-7.32(2H, m), 7.38(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.66-7.71(1H, m), 8.00(1H, dd, $J=1, 2.8\text{Hz}$), 8.17(1H, t, $J=2\text{Hz}$).

【0066】実施例17

1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジカルボン酸 2-{[3-(1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-3H-3-ベンズアゼビン-3-イル)プロピル]-メチルアミノ}エチル-メチルエステル(4 g) : 1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジカルボン酸水素メチル(5.48 mg)を無水ジメチルホルムアミド-無水ジクロロメタン混液(1:4)(5ml)に溶かし、これに氷冷下、塩化チオニル(1.96mg)の無水ジクロロメタン(0.5ml)溶液を滴下し、0°Cで1時間振搗した。この溶液に、4, 5-ジヒドロ-3-

52

(3-{(2-ヒドロキセチル)-メチルアミノ}プロピル)-7, 8-ジメトキシ-3H-3-ベンズアゼビン-2(1H)-オン(5.04mg)の無水ジクロロメタン(1ml)溶液を滴下した後、更にN-メチルモルホリン(1.52mg)の無水ジクロロメタン(0.5ml)溶液を滴下し、氷冷下、2時間振搗を続けた。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出し、乾燥、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製して、標題化合物(4g) 5.53mgを得た。

【0067】黄色無晶形物質

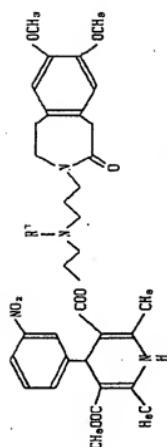
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ: 1.66-1.78(2H, s), 2.21(3H, s), 2.35(3H, s), 2.36(3H, s), 2.37-2.45(2H, m), 2.51-2.67(2H, m), 3.03(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.42(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.63(3H, s), 3.72(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.81(2H, s), 3.84(3H, s), 3.85(3H, s), 4.13(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.11(1H, s), 5.94(1H, s), 6.56(1H, s), 6.60(1H, s), 7.38(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.65(1H, dt, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.99(1H, dt, $J=2.8\text{Hz}$), 8.11(1H, t, $J=2\text{Hz}$)
MS m/z: 650(M⁺).

【0068】実施例18

実施例17と同様にして、表19～表21に示す化合物(50)～化合物(53)を得た。

【0069】

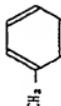
【表19】



化合物番号	R'	質量スペクトル (m/z)	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$:	性状
50	-C ₂ H ₅	664(M ⁺)	1.14(3H, t, J=8Hz), 1.39(3H, s), 2.75(3H, t, J=6Hz), 3.15(1H, br), 3.12(2H, t, J=6Hz), 3.48(2H, s), 3.66(3H, s), 3.71(2H, t, J=6Hz), 3.85(6H, s), 4.33-4.47(2H, br), 5.06(1H, s), 6.36-6.46(1H, br), 6.59(1H, br), 6.64(1H, s), 7.40(1H, t, J=8.5Hz), 7.62(1H, d, J=8.5Hz), 7.97-8.03(1H, s), 8.06(1H, t, J=2Hz).	黄色無形 物質

[表20]

[表20]

化合物番号	R ⁷	質量 x~? t~ (w/z)	性状	
			¹ H-NMR(CDCl ₃) δ :	¹³ C-NMR(CDCl ₃) δ :
51	-CH ₂ - 	726(•)	1.63-1.74(1, 4H, s), 1.82-1.95(0, 52H, m), 2.32(2, 2H, s), 2.35(3H, s), 2.38(0, 78H, s), 2.43(2, 512H, s), 2.61-2.79(2H, s), 2.94-3.03(2H, m), 3.32-3.46(2H, s), 3.55-3.61(4H, m), 3.512, 25H, s), 3.66(0, 78H, s), 3.76(1, 48H, s), 3.79(0, 52H, s), 3.83(4, 44H, s), 3.85(1, 56H, s), 4.01-4.19(2H, m), 5.10(0, 74H, s), 5.11(0, 26H, s), 6.15(0, 74H, s), 6.19(0, 26H, s), 6.53-6.50(2H, s), 7.18-7.23(5H, m), 7.32(0, 74H, t, J=8Hz), 7.39(0, 28H, t, J=8Hz), 7.61(0, 74H, t, J=8Hz), 7.66(0, 28H, d, J=8Hz), 7.94-8.02(1H, m), 8.08(0, 74H, t, J=2Hz), 8.12(0, 26H, t, J=2Hz).	1.63-1.74(1, 4H, s), 1.82-1.95(0, 52H, m), 2.32(2, 2H, s), 2.35(3H, s), 2.38(0, 78H, s), 2.43(2, 512H, s), 2.61-2.79(2H, s), 2.94-3.03(2H, m), 3.32-3.46(2H, s), 3.55-3.61(4H, m), 3.512, 25H, s), 3.66(0, 78H, s), 3.76(1, 48H, s), 3.79(0, 52H, s), 3.83(4, 44H, s), 3.85(1, 56H, s), 4.01-4.19(2H, m), 5.10(0, 74H, s), 5.11(0, 26H, s), 6.15(0, 74H, s), 6.19(0, 26H, s), 6.53-6.50(2H, s), 7.18-7.23(5H, m), 7.32(0, 74H, t, J=8Hz), 7.39(0, 28H, t, J=8Hz), 7.61(0, 74H, t, J=8Hz), 7.66(0, 28H, d, J=8Hz), 7.94-8.02(1H, m), 8.08(0, 74H, t, J=2Hz), 8.12(0, 26H, t, J=2Hz).
52		712(•)	1.74-1.89(2H, m), 2.35(3H, s), 2.35(3H, s), 3.05(2H, t, J=6.5Hz), 3.20(2H, t, J=7.5Hz), 3.46(2H, t, J=7.5Hz), 3.49(2H, t, J=7Hz), 3.65(3H, s), 3.71(2H, t, J=6.5Hz), 3.82(2H, s), 3.83(3H, s), 3.84(3H, s), 4.18(2H, t, J=Hz), 5.09(1H, s), 6.22(1H, s), 6.57(1H, s), 6.60(1H, s), 6.62-6.71(3H, m), 7.17(2H, t, J=7.5Hz), 7.35(1H, t, J=8Hz), 7.60(1H, m, J=2, 8Hz), 7.95-8.02(1H, m), 8.10(1H, t, J=2Hz).	1.74-1.89(2H, m), 2.35(3H, s), 2.35(3H, s), 3.05(2H, t, J=6.5Hz), 3.20(2H, t, J=7.5Hz), 3.46(2H, t, J=7.5Hz), 3.49(2H, t, J=7Hz), 3.65(3H, s), 3.71(2H, t, J=6.5Hz), 3.82(2H, s), 3.83(3H, s), 3.84(3H, s), 4.18(2H, t, J=Hz), 5.09(1H, s), 6.22(1H, s), 6.57(1H, s), 6.60(1H, s), 6.62-6.71(3H, m), 7.17(2H, t, J=7.5Hz), 7.35(1H, t, J=8Hz), 7.60(1H, m, J=2, 8Hz), 7.95-8.02(1H, m), 8.10(1H, t, J=2Hz).

[0071]
[表21]

化合物番号	R ¹	質子スペクトル ¹ H-NMR(CDCl ₃) δ:	性状
53	-CH ₂ (CH ₃) ₂	0.97-0.96(6H, s), 1.60-1.72(2H, s), 2.35(3H, s), 2.36(3H, s) 2.41(2H, t, J=7Hz), 2.48-2.65(2H, m), 2.85-2.93(1H, m), 3.01(OCH ₂ , t, J=5.5Hz), 4.12(2H, t, J=7Hz), 3.64(3H, s), 3.73(2H, t, J=5.5Hz), 3.80(2H, s), 3.83(3H, s), 3.84(3H, s), 4.02(2H, t, J=7Hz), 5.12(1H, s), 5.09(1H, s), 6.56(1H, d, J=8Hz), 6.59(1H, s), 7.37(1H, t, J=6Hz), 7.64(1H, d, J=8Hz), 7.95(1H, dd, J ₁ =2, J ₂ =8Hz), 8.11(1H, t, J=2Hz).	無色無晶形物質

【0072】実施例19

1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジカルボン酸 2-(3-(1O, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, f]アゼビン-5-イル)プロピル)メチルアミノエチルメチルエステル (54) : 1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ビリジンジカルボン酸水素メチル (4.75mg)を無水ジメチルホルムアミド-無水ジクロロメタン (1.0 : 1) の混液に溶解させ、氷冷下、塩化チオニル (1.70mg)の無水ジクロロメタン (0.5ml) 溶液を滴下し1時間攪拌した。この溶液に、1O, 11-ジヒドロ-5-(3-(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ)プロピル-5H-ジベンズ[b, f]アゼビン (3.85mg)の無水ジクロロメタン (1ml) 溶液を滴下し、更にN-メチルモルホリン (1.31mg)の無水ジクロロメタン (0.5ml) 溶液を加え、氷冷下4時間攪拌を続いた。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出し、乾燥、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=5:1)で精製して、標題化合物 (54) 1.80ngを得た。

【0073】黄色無晶形物質

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.64-1.76(2H, s), 2.15(3H, s), 2.32(3H, s), 2.37(3H, s), 2.42(2H, t, J=7Hz), 2.53(2H, d, J=3, 7Hz), 3.15(4H, s), 3.63(3H, s), 3.74(2H, t, J=7Hz), 4.09(2H, d, J=3, 7Hz), 5.10(1H, s), 5.78(1H, s), 6.90(2H, d, J=1, 5, 7Hz), 7.04-7.15(6H, s), 7.34(1H, t, J=8Hz), 7.65(1H, d, J=8Hz), 7.96-8.02(1H, s), 8.09(1H, t, J=1Hz).

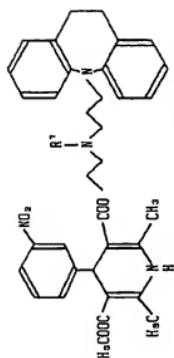
30 MS m/z: 607 (M⁺).

【0074】実施例20

実施例19と同様にして表22～表23に示す化合物 (55)～化合物 (58) を合成した。

【0075】

【表22】



化合物番号	R'	質量スペクトル(m/z)	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$:	性状
55	-C ₂ H ₅	638(M ⁺)	0.91(3H, t, J=7Hz), 1.60-1.73(2H, m), 2.33(3H, s), 2.37(3H, s), 2.38-2.53(6H, m), 3.15(1H, s), 3.64(3H, s), 3.73(2H, t, J=7Hz), 4.14(2H, t, J=6Hz), 5.11(1H, s), 5.74(1H, s), 6.90(2H, d, J=5, 7Hz), 7.04-7.15(6H, s), 7.33(1H, t, J=8, 5Hz), 7.64(1H, d, J=8, 5Hz), 7.97-8.03(1H, m), 8.08(1H, t, J=1Hz),	黄色無晶形 物質
56	-CH ₃ -C ₆ H ₄	700(M ⁺)	1.62-1.73(2H, m), 2.31(3H, s), 2.38(3H, s), 2.45(2H, t, J=7Hz), 2.56-2.72(2H, m), 3.02(4H, s), 3.50(2H, s), 3.63(3H, s), 3.70(2H, t, J=7Hz), 4.01-4.16(2H, m), 5.10(1H, s), 5.75(1H, s), 6.58(2H, d, J=1, 5, 7Hz), 7.00-7.18(6H, m), 7.23(1H, t, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=8Hz), 7.95-8.00(1H, m), 8.08(1H, t, J=2Hz).	黄色無晶形 物質

[0076]

[表23]

化合物番号	抑制率 (%)
19	75.5
29	60.7
38	42.5
ニフェニピン	97.5

【0079】試験例2（血圧降下作用）

高血圧自然発症ラット（以下、「SHR」と略す）に被検薬を経口投与し、血圧降下作用を検討した。すなわち、WeeksとJonesの方法（Weeks J. R. and Jones J. A., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 104卷, 646-648頁(1960年)）に準じて、25~40週齢のSHRの腹部大動脈にカテーテルを留置した。術後2~3日経過してから、背頸部から体外に導出したカテーテルを血圧測定装置（ポリグラフRM-6000：日本光電）に接続し、無麻酔・拘束の条件下で、血圧及び心拍数を測定した。被検薬は、0.5%カルボキシメチルセルロースに懸濁して経口投与した。4時間以上の血圧測定によって得られた基準血圧に対し、被検薬によつて最も低下した時の血圧をもって次式により降圧率を求

めた。

【0080】

【表1】

$$\text{降圧率 (\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A: 基準となる血圧

B: 最も低下した時の血圧

【0081】結果を表25に示す。尚、表中の化合物番号は実施例に示したとおりである。

【0082】

【表25】

化合物番号	降圧率 (\%) *
19	29.1
29	31.8
38	37.2
ニフェニピン	24.3

*: 各サンプル 1.0mg/kg経口投与による降圧%

フロントページの続き

(72)発明者 棚本 雅範

広島県高田郡甲田町下甲立1624 潤永製薬
株式会社内

(72)発明者 田村 浩一

広島県高田郡甲田町下甲立1624 潤永製薬
株式会社内

(72)発明者 平田 規陰

広島県高田郡甲田町下甲立1624 潤永製薬
株式会社内

2/7/1 DIALOG(R)File 351:Derwent WPI (c) 2003

Thomson Derwent. All rts. reserv. 009751958 WPI Acc No: 1994-031809/199404

Novel dihydro-pyridine derivs - are long-lasting calcium blockers and anti hypertensives, used in treatment of angina pectoris, cerebrovascular disease and hypertension

Patent Assignee: WAKUNAGA SEIYAKU KK (WAKT)

Number of Countries: 001

Number of Patents: 001 Patent Family:

Patent No Kind Date Applcat No Kind Date Week

JP 5339263 A 19931221

JP 92147518 A 19920608 199404 B

Priority Applications (No Type Date): JP 92147518 A 19920608

JP 5339263 A 33 C07D-401/12

Abstract (Basic): JP 5339263 A X, Y = nitro or halo and R1 = a gp. of formula (2)-(9), R2 = lower alkyl, lower alkenyl, aralkyl, acyl, toluenesulphonyl or esterified carboxyl; R3 = H or lower alkoxy; R4 = H or lower alkyl; R5 = H, phenyl, aralkyl, or lower alkyl opt. substd. by lower alkoxy, lower alkenyloxy or phenoxy; R6 = H, lower alkyl or phenyl; and R7 = lower alkyl, aralkyl or phenyl. USE/ADVANTAGE - (1) shows long-lasting calcium blocking and antihypertensive effects, and are useful for the treatment of angina pectoris, cerebrovascular disease and hypertension. In an example, 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridine-dicarboxylic acid methyl hydride (244mg) was dissolved in (DMF/CH₂Cl₂=1/4) (5ml), to which a CH₂Cl₂ soln. (0.5ml) of thionyl chloride (88mg) was added dropwise under ice-cooling and stirred for 1 hr. A CH₂Cl₂ soln. (1ml) of 1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinol (160mg) was added to the soln, stirred for 3 hrs., treated with water and extracted with CHCl₃. The organic layer was washed with satd. saline soln. dried and evaporated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel (eluent: CH₂Cl₂) to give 95mg 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylic acid 1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolyl methyl ester. Dwg.0/0

Derwent Class: B03 International Patent Class (Main): C07D-401/12 International Patent Class

(Additional): A61K-031/435; A61K-031/47; A61K-031/55

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.